

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmед.sld.cu

MAYO 2004 AÑO IV

SUPLEMENTO ESPECIAL MAYO 2004
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: Estimados lectores en esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información.

Resolución No. 39/2004. ANEXO No. 02. Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas. Regulación No. 16/2000 Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
BURÓ REGULATORIO PARA LA PROTECCIÓN DE LA
SALUD PÚBLICA

RESOLUCIÓN No. 39 / 04

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP por Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de Agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la Salud Humana y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector.

POR CUANTO: En fecha 4 de octubre del 2000 se aprobó, mediante la Resolución Ministerial No. 167 la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", quedando facultado el Director del Buró Regulatorio para aprobar cuantas disposiciones resulten necesarias para cumplimentarla y/o actualizarla. El desarrollo científico en el ámbito Médico Farmacéutico, la

utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de la producción de formas sólidas han originado la necesidad de adicionar algunas especificaciones a la Regulación No. 16-2000, "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", anexando a la mencionada Regulación, las Buenas Prácticas para la Fabricación de Formas Sólidas.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas;

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las especificaciones efectuadas a la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", Anexo 02 sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir del día hábil siguiente a su notificación.

NOTIFÍQUESE, a las entidades que fabriquen formas farmacéuticas sólidas en Cuba.

COMUNÍQUESE, a cuantas personas naturales y/o jurídicas procedan.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en Ciudad de la Habana a los 17 días del mes de Mayo del 2004

"Año del 45 Aniversario del Triunfo de la Revolución"

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

1. GENERALIDADES**2. DEFINICIONES-****3. INSTALACIONES****4. EQUIPOS Y ACCESORIOS****5. PRODUCCION****6. CONTROLES DE PROCESO****7. BIBLIOGRAFIA****1. GENERALIDADES**

1.1 La regulación 16/2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos regula los aspectos concernientes a la producción de los medicamentos de forma general, haciéndose necesario profundizar en algunos aspectos adicionales concernientes a determinados tipos de producciones de forma independiente.

1.2 La emisión incontrolada de polvos, productos en proceso y residuos de la maquinaria y de la ropa de los operarios que puede producirse durante el proceso productivo cuando en éste se emplean materiales secos, puede conllevar a riesgos de contaminación cruzada accidental que varía según el tipo de contaminante y el producto contaminado, los cuales deben evitarse tomando en cuenta algunas medidas técnicas.

1.3 Este anexo complementa a la regulación 16/2000 y establece algunos requisitos particulares que deben ser considerados como guías generales a aplicar por cada organización que fabrique estas formas sólidas.

2. DEFINICIONES

2.1 **Tabletas:** Son formas farmacéuticas sólidas que se obtienen por compresión en máquinas especiales y utilizando presión elevada a partir de polvos secos, cristales o granulados y en la mayoría de las veces con adición de coadyuvantes.

2.2 **Cápsulas:** Formas farmacéuticas sólidas que contienen uno o más principios activos dentro de una cubierta o envase soluble de gelatina.

2.3 **Compresión:** Es el proceso de aplicar presión a un material. Cuando se trata de la compresión de tabletas este proceso se basa en someter a una masa de partículas sólidas a fuerzas mecánicas externas, produciéndose una reducción del volumen inicial y la consolidación de un cuerpo sólido el cual recibe el nombre de pieza prensada o tableta.

2.4 **Contaminante:** Cualquier otra sustancia ajena a los ingredientes de la formulación que se encuentre presente en el producto final.

2.5 **Humedad Residual:** Parámetro del granulado que es determinado mediante la evaporación del líquido remanente en él. 3

2.6 **Lecho Fluidizado:** Equipo que permite realizar de forma continua la mezcla, aglutinación y secado de la masa sólida. Es un sistema de gran eficiencia de secado. Las tabletas se mueven en una cámara de expansión, suspendidas en una corriente de aire caliente, que evapora el solvente utilizado en la operación.

2.7 **Recubrimiento de tabletas:** Aplicación de una solución de cubierta a las tabletas.

2.8 **Tiempo de Desintegración:** Tiempo en el cual se mide la desintegración de la tableta.

3. INSTALACIONES

3.1 Las áreas destinadas a la producción de formas sólidas, se mantendrán cerradas y estarán dotadas de extractores de polvo que eliminen la diseminación de éste.

3.2 Las áreas de producción contarán con los muebles indispensables de manera que no se dificulten la realización de las operaciones y se minimicen las posibilidades de acumulación de polvos.

3.3 El área destinada a la pesada de las materias primas estará diseñada especialmente para este propósito, ya que esta es una de las operaciones que más polvo genera.

3.4 Las áreas de mezcla, granulación, secado y compresión tendrán que ser segregadas con sistema independiente de tratamiento de aire.

3.5 Se limpiarán cuidadosa y periódicamente suelos, techos, paredes y áreas de trabajo entre producciones de diferentes productos.

3.6 Se evitará el uso de maderas en las puertas, utensilios de limpieza u otros dentro de las áreas de producción durante el proceso de fabricación.

3.7 Existirá un área especial para el revestimiento de tabletas.

4. EQUIPOS Y ACCESORIOS

4.1 Los equipos para las operaciones de mezclado, tamizado y cualquier otra operación que genere polvo estarán provistos de un sistema de extracción de polvo a menos que se realicen en sistemas cerrados.

4.2 Los equipos, tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas serán diseñados, construidos e instalados de forma tal que se facilite su limpieza y mantenimiento.

4.3 Las líneas de conducción por las que transfieren materias primas o productos serán de un material inerte.

4.4 Los equipos que estén en contacto con el producto serán de acero inoxidable o de un material inerte.

4.5 Los engranajes y partes móviles de los equipos estarán protegidos para evitar la contaminación cruzada del producto en proceso y por seguridad para el operario.

4.6 Se limpiarán y secarán previamente las mangas que se ajustan a los lechos fluidizados para recoger el polvo que genera la operación en la fabricación entre uno y otro producto.

4.7 Existirán medidas especiales implantadas para el trabajo con los lechos fluidizados en cuanto a la limpieza de los filtros y las mangas. Estas medidas se seguirán a través de procedimientos establecidos y sus registros respectivos.

4.8 Se limpiarán los equipos al final de cada lote o en intervalos adecuados, siguiendo procedimientos de limpieza.

4.9 El procedimiento de limpieza de los equipos será validado.

4.10 Se mantendrán registros de temperatura y otros parámetros en las etapas críticas del proceso.

4.11 Se mantendrán registros de tiempo de secado del granulado.

4.12 Las cámaras de secado del granulado recibirán lotes de un único producto por cada vez

4.13 Se contará con un registro de uso e inspección de tamices, punzones y matrices para detectar desprendimiento de partículas metálicas u otra causa que impida el cumplimiento de las especificaciones.

4.14 Se llevará un registro de roturas y mantenimiento de punzones y troqueles.

4.15 En la operación de compresión se usará un desempolvador de polvos.

5. PRODUCCIÓN

5.1 Se tomarán precauciones durante la preparación y uso de las soluciones empleadas en el proceso de granulación para evitar riesgos de contaminación o de crecimiento microbiano.

5.2 Las tabletas tomadas del proceso de compresión para análisis u otros fines no se regresarán al lote de producción.

5.3 Las tabletas serán colectadas en recipientes limpios y etiquetados.

5.4 Las tabletas rechazadas serán colocadas en recipientes claramente identificados y sus cantidades serán registradas en los registros de producción de lotes.

5.5 Se tomarán precauciones durante la preparación y uso de las soluciones de revestimiento para evitar riesgo de contaminación cruzada o de crecimiento microbiano.

5.6 Cuando el producto no se envase dentro del tiempo establecido en el ciclo de fabricación, se especificarán las condiciones y período máximo de almacenamiento.

5.7 El aire utilizado en el secado de las tabletas revestidas será filtrado.

5.8 Los recipientes de las cápsulas y tabletas revestidas serán sellados y etiquetados.

5.9 Se contará con procedimientos adecuados para prevenir las confusiones de materias primas, granulado y tabletas.

5.10 No se permitirá ningún ajuste que no sea plasmado en el expediente de registro del medicamento.

5.11 Se conservarán muestras de retención por cada lote reprocessado (ver punto 10.7.2 de reg 16/2000)

5.12 Las operaciones de fabricación de polvos para cápsulas seguirá en general las mismas prácticas que para tabletas.

6. CONTROLES DE PROCESO

6.1 Serán monitoreados y registrados en el registro de producción de lotes los parámetros críticos de las operaciones de mezclado y secado.

6.2 El proceso de mezclado será validado.

6.3 Se realizarán controles en el proceso de elaboración con el objetivo de garantizar como mínimo la uniformidad del lote tales como peso promedio de las tabletas, dureza, tiempo de desintegración así como humedad en el proceso de granulación, que permitan asegurar que el producto se mantenga dentro de sus especificaciones. Los valores obtenidos en el proceso deben reflejarse en el registro de producción de lotes.

6.4 Los controles en el proceso serán verificados periódicamente por Control de la Calidad.

6.5 Se llevará un registro por escrito de las condiciones de funcionamiento del equipamiento en el sistema de secado empleado.

6.6 Los parámetros críticos de operación serán ajustados al realizarse el arranque en las máquinas compresoras.

6.7 Se inspeccionarán los procesos de molienda y tamizado antes y después de efectuados, revisando las mallas u otra operación donde hallan accesorios que puedan desprender partículas de metal.

7. BIBLIOGRAFÍA

7.1 Health Protection Branch BPP para productores e importadores de medicamentos de Canadá. 11/3 1998 Canadá.

7.2 FDA Guide of inspections of dosage form of drug manufacturers. C-GMP. Octubre 1998. USA.

7.3 FDA Guide to inspections of validation of cleaning processes. 5-07-1995. USA.

- 7.4 NC-26-211 Buenas Prácticas de producción Farmacéutica. 1992.
- 7.5 Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica. Brasil.
- 7.6 Normas de BPP de la Industria Farmacéutica. Venezuela. 13-4-1998.
- 7.7 Diario oficial Secretaría de Salud de México. Julio 1998.
- 7.8 Reg. 16/2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. 2000
- 7.9 Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura. Secretaría Nacional de Salud. Bolivia 1997
- 7.10 Conferencias de Tecnología Farmacéutica II. 1990. Facultad de Farmacia y Alimentos (Colectivo de Autores).

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos.

CECMED